

PCT/KR 03/02700

NO/KR 10.12.2003

Rec'd PCT/PTO 10 JUN 2005

10/538686



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0078778
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 12월 11일
Date of Application DEC 11, 2002

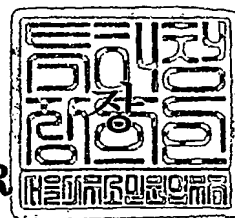
출원인 : 주식회사종근당 외 1명
Applicant(s) CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP., et al.



2003 년 12 월 03 일

특 허 청

COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH DIRECTIVE

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.12.11
【발명의 명칭】	극성 약물의 경구용 약제학적 조성물
【발명의 영문명칭】	Oral formulations for poorly absorptive hydrophilic drugs
【출원인】	
【명칭】	주식회사 종근당
【출원인코드】	1-1998-003499-0
【출원인】	
【명칭】	엠씨 테크놀러지 인코포레이티드
【출원인코드】	5-2002-046684-0
【대리인】	
【성명】	이병현
【대리인코드】	9-1999-000297-5
【포괄위임등록번호】	1999-059153-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	홍청일
【성명의 영문표기】	HONG,CHUNG IL
【주소】	미국 일리노이주 60641-1097, 시카고, 웨스트 버티유 애비뉴 4446
【주소의 영문표기】	4446, West Berteau Avenue, Chicago, IL 60641-1097, US A
【국적】	US
【발명자】	
【성명의 국문표기】	신희종
【성명의 영문표기】	SHIN,Hee-Jong
【주민등록번호】	520114-1068219
【우편번호】	420-022
【주소】	경기도 부천시 원미구 중2동 연화마을 1404-101
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	기민호
【성명의 영문표기】	KI,Min-Hyo

【주민등록번호】	690324-1548419
【우편번호】	330-766
【주소】	충청남도 천안시 신방동 신동아아파트 102동 105호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최미화
【성명의 영문표기】	CHOI, Mee-Hwa
【주민등록번호】	760821-2520911
【우편번호】	330-836
【주소】	충청남도 천안시 성거읍 저리 252 조양아파트 102동 323호
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 이병현 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	7 면 7,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	10 항 429,000 원
【합계】	465,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 위임장_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은, 전하를 가지고 극성이 높아 경구흡수가 불가능한 극성 활성물질을 경구로 흡수시키기 위한 신규의 약제학적 조성물을 제공하는 것이다. 이를 위하여 활성물질 자체가 가지고 있는 극성 및 전하를 감소시키고 자유확산 및 분배를 유도함으로써 획기적인 비특이적 생체막 흡수 증가를 달성할 수 있었다.

본 발명은 두가지의 핵심 기술로 구성되는데 첫 번째는 활성물질 (약물) 의 음이온 극성 부위를 유기 알칼리화제의 양이온 전하부위와 이온 결합하여 전하를 차폐하고 소수성 결합체를 형성하는 점이다. 그리고 두 번째의 핵심기술은 형성된 약물의 결합체를 지방산 구조를 가지는 표면활성제와 함께 조성하여 생체지질막 내부로 이송하는 것이다.

이를 통하여 기존에 주사제로만 가능하였던 극성 약물의 경구제 개발을 가능하게 하는 고부가가치의 기술개발과 함께 주사제의 불편함을 해소하고 환자의 적응성을 편리하게 할 수 있는 새로운 약제학적 조성물을 제공하고자 하였다.

【대표도】

도 2

【색인어】

극성 활성물질, 경구용, 전하, 유기 알칼리화제, 소수성, 표면활성제

【명세서】**【발명의 명칭】**

극성 약물의 경구용 약제학적 조성물 {Oral formulations for poorly absorptive hydrophilic drugs}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 소수성 단위체 및 결합체의 모식도이다.

도 2는 실험예 2 내지 7에 의한 본 발명 조성물의 십이지장 투여 후 생물학적 이용률 (%)을 나타내는 것이다.

도 3은 실험예 8 내지 11에 의한 본 발명 조성물의 십이지장 투여 후 생물학적 이용률 (%)을 나타내는 것이다.

도 4은 실험예 12 내지 14에 의한 본 발명 조성물의 십이지장 투여 후 생물학적 이용률 (%)을 나타내는 것이다.

도 5은 비교실험예 1 내지 4에 의한 조성물의 십이지장 투여 후 생물학적 이용률 (%)을 나타내는 것이다.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<6> 본 발명은 전하를 가지고 극성이 높아 생체지질막을 통과하지 못하는 극성 활성물질을 경구로 흡수시키기 위한 신규의 약제학적 조성물을 제공하는 것이다. 극성 활성물질은 높은 극성으로 인하여 위장관의 생체지질막 통과가 불가능함으로 경구제가 개발되어 있지 않고 주사제

로만 개발이 국한되어 있다. 따라서 본 발명에서는 유기 알칼리화제를 이용하여 극성 활성물질의 전하를 차폐하여 극성을 감소시키고 여기에 지방산 구조를 가지는 표면활성제를 함께 조성함으로써 우수한 경구흡수율 증가를 확인하였다. 이를 통하여 기존에 주사제로만 가능하였던 극성 약물의 경구제 개발을 가능하게 하는 새로운 약제학적 조성물을 제공하고자 하였다.

<7> 현재 세계적으로 개발중인 많은 약물들 중에서 난용성(비극성)으로 약물의 경구흡수가 어려운 약물이 있는 반면, 극성이 너무 높아 생체지질막을 투과하지 못하고 경구흡수가 불가능한 약물도 있다. 이러한 극성이 높거나 수용액상에서 이온화가 큰 약물에는 주사제용 항생제와 항암제를 비롯한 펩타이드, 단백질 약물 등 다수의 약물군이 포함되어 있으나, 본 약물군들은 현재까지도 경구용 제형이 개발되지 못하고 있는 약물들이 많다. 이러한 극성이 큰 약물들은 일반적인 위장관 생체지질막의 흡수 기전인 자유확산 및 투과가 이루어지지 않아 정맥 또는 근육, 피하주사제가 유일한 투여경로로서 인식되어 왔다. 일부 약물의 경우 극성이 높아 지질막을 통과하지 못함에도 불구하고 생체막의 디펩타이드 수송체와 같은 특이적 수송체에 의하여 흡수가 가능하기도 하다. 하지만 이러한 약물은 극히 일부분에 국한되며 대부분의 극성 약물은 흡수가 매우 제한적이다. 따라서 본 발명에서는 이러한 극성 약물의 경구제 개발을 목적으로 하여 극성을 감소시킨 자발적인 소수성 입자를 형성하고 이를 수동 확산분배되도록 본 발명의 조성물을 설계하였다.

<8> 하지만 지금까지 경구흡수를 향상시키는 연구는 난용성 약물의 용해도를 증가시켜 경구흡수율을 높이는 것이 주류를 형성하고 있다. 이와 관련하여 독일특허

4,003,844와 미국특허 3,882,243 등에서 본 발명에서 사용하는 표면활성제를 물에서 난용성인 약물에 적용하여 용해도를 증가시키는 선행기술이 기재되어 있다. 하지만 본 발명에서는 목적하는 활성물질은 분배계수가 1.5 이하의, 바람직하게는 1 이하의 수용성 극성 물질이라는 점에서 이들 선행기술과 구분된다.

<9> 그리고 경구흡수율의 상승과 관련없이 약물 자체의 경구흡수가 용이한 약물을 선택하여 이의 방출 특성을 변화시키는 제제설계의 선행기술로는 한국공개특허 2001-0042083, 한국등록특허 103209, 미국공개특허 2002-0015730, 유럽특허230,332, 국제공개특허 00/25,598 등이 있다. 이 선행기술들은 경구흡수가 우수한 약물을 대상으로 이들의 서방화를 목적으로 지방산 고리를 구조상에 포함하는 오일 또는 표면활성제를 사용하여 약물의 방출을 조절하고 있다. 이것은 본 발명에서 목적하는 경구흡수율의 상승과 관련없이 지방구조물의 난용성(소수성)을 이용하여 방출속도만을 조절하는 데 그 목적이 있다는 점에서 본 발명과 구분된다.

10> 또 펩타이드 약물과 같은 극성약물에 대하여 유기산 또는 지방산 구조를 가지는 표면활성제를 첨가하여 경구흡수율을 증가시키는 선행기술로는 미국특허 5,929,027, 미국특허 5,665,711, 미국특허 5,318,781, 미국특허4,397,951, 국제공개특허 94/25062, 한국등록특허 026,778 등이 있다. 그리고 경구투여를 목적하지 않고 직장 또는 질, 비강투여를 목적으로 슈가 에스테르 등의 표면활성제를 첨가한 선행기술로는 유럽특허 983,769, 유럽특허 702,958, 한국공개특허 2001-0006361, 한국등록특허 020,298 등이 있다. 이러한 선행기술들의 공통점은 지방산 구조를 가지는 표면활성제를 첨가하여 펩타이드와 같은 극성약물의 생체막 투과율을 증가시켰다는 점에서 본 발명의 조성물과 유사성이 있다고 하겠다. 하지만 이러한 선행기술들에서는 극성약물에 대하여 소수성 결합체 (입자) 를 형성시키는 본 발명의 핵심기술 내용이 언급되지 못하였으며 단지 지방산 구조의 표면활성제를 추가하여 약물의 흡수를 증가시키고자 하였다. 본 발명에

서는 극성이 높아 생체지질막을 통과하지 못하는 약물에 대하여 유기 알칼리화제를 동시에 조성하여 전하가 차폐된 소수성 결합체를 형성함으로써 생체지질막 통과에 매우 유리한 조건을 조성하고 있다는 점에서 기존의 선행기술과 명확히 구분된다. 위장관의 생체막은 인지질의 이중막 구조를 가지고 있기 때문에 생체막의 효소에 의하여 특이적 운송이 되지 않는 한, 극성물질의 전하는 지질막 통과에 매우 불리한 요소이다. 따라서 지질막 흡수에 불리한 전하를 차폐하고 극성을 감소시켜 소수성을 증가시킴으로써 지질막을 통한 수동확산을 유도하게 되는 것이다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- 11> 분배계수 (Log P) 가 약 1.5 내지 그 이하로 낮고, 바람직하게는 약 1 내지 그 이하로 낮고 극성이 높아 생체지질막을 통과하지 못하는 활성물질의 경구제 개발을 위하여, 활성물질 자체가 가지고 있는 극성 및 전하를 감소시키고 자유확산 및 분배를 유도함으로써 획기적인 비특이적 생체막 흡수 증가를 달성할 수 하였다. 상기의 분배계수 (Log P) 는 옥타놀과 물의 1:1 혼합액에 약물을 분산시킨 후 상이 분리되었을 때, 각 상에 용해되어 분배되는 상대치를 로그 값으로 나타낸 것으로 다음의 식 1과 같이 표현될 수 있다. 따라서 Log P의 수치가 클수록 약물의 소수성 (지용성) 이 높고 수치가 낮을수록 친수성이 높음을 의미하며 당 업계에 잘 알려진 바와같이 모든 물질은 실험적으로 Log P의 산출이 가능하다.

12> [식 1]

13>
$$\text{Log P} = \text{Log} (C_{\text{octanol}} / C_{\text{water}})$$

14> C_{octanol} : 옥타놀 층에 용해되어 있는 약물의 농도

15> C_{water} : 수층에 용해되어 있는 약물의 농도

16> 본 발명은 두가지의 핵심 기술로 구성되는데 첫 번째는 활성물질 (약물) 의 음이온 극성 부위가 유기 알카리화제의 양이온 전하부위와 이온 결합을 하고 있다는 점이다. 이를 통하여 활성물질의 전하가 표면상에서 차폐됨으로써 활성물질과 유기 알카리화제가 결합된 소수성의 단위체가 형성되고 이 단위체는 수상 (외상) 중에서 열역학적으로 안정화되기 위하여 단위체끼리 다시 뭉쳐 나노 단위의 소수성의 결합체를 형성하게 된다. 이러한 소수성의 결합체는 도 1의 모식도와 같이 본래의 활성물질에 비하여 수용성이 감소하고 극성이 상실됨으로써 지질막을 통한 자유확산 및 분배에 유리한 조건이 형성된다.

17> 그리고 두 번째의 핵심기술은 형성된 약물의 소수성 결합체를 지방산 구조를 가지는 표면활성제와 함께 조성하여 생체지질막 내부로 이송하는 것이다. 본 업계의 대부분의 연구자들이 나노 단위의 소수성 결합체 만으로 경구흡수가 가능하리라 추측할 수 있지만 이것만으로는 경구흡수가 전혀 유도되지 않았다. 본 발명에서는 이러한 문제점을 해결하기 위하여 소수성 결합체와 함께 지방산을 가지는 표면활성제를 조성하였다. 상기의 표면활성제는 도 1의 모식도와 같이 소수성의 지방산 구조와 비이온성 친수성 부분을 가지기 때문에 상기 약물 결합체 내부의 이온 결합은 방해하지 않으면서 약물 결합체와 지질막간의 표면활성을 증가시켜 경구흡수를 유도하게 된다. 또한 상기의 표면활성제는 소수성 결합체의 입자 크기를 작게하고 안정화시켜 생체막 통과를 더욱 유리하게 한다.

18> 결론적으로 상기의 두가지 기술의 접목을 통하여 경구로 흡수가 불가능한 극성 활성물질에 대하여 획기적으로 경구흡수율을 증가시켜 고부가가치 기술개발과 함께 주사제의 불편함을 해소하고 환자의 적응성을 편리하게 할 수 있는 새로운 경구제제의 개발이 가능해진다.

【발명의 구성 및 작용】

- 19> 본 발명의 조성물은 극성 활성물질과 유기 알카리화제의 결합체와 지방산을 가지는 표면 활성제로 구성되며, 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 함유할 수 있다.
- 20> 상기의 극성 활성물질은 수용성이 높아 약물의 경구흡수가 불가능한 약물로서 생체이용률이 30% 미만의 약물을 의미하며, 바람직하게는 생체이용률이 10% 미만이며 물에 용해시 약물의 구조내에 1개 이상의 음이온 전하를 가지는 약물이다. 그리고 이들은 분배계수가 주로 1.5 이하로서 상대적으로 오일에 비하여 물에 대한 친화력이 높은 특성을 나타낸다. 이러한 활성물질에는 수용성 항생제와 항암제, 펩타이드 및 단백질 약물 등의 약물이 포함될 수 있으며 폴리사카라이드 약물 또한 본 발명의 범주에 포함된다. 세파로리딘, 세포티오푸르, 세픽심, 세페핌, 세포페라존, 세포탁심, 세프트지딤, 세프트리악손, 목사락탐, 겐타마이신, 아즈트레오남, 아미카신, 토브라마이신, 벤코마이신, 덤토마이신, 테이코플라닌, 폴리믹신-B, 바시트라신, 헤파린, 부갑상선호르몬, 성장호르몬, 인슐린 등이 본 발명의 전형적인 예라고 할 수 있다. 반면, 앰피실린, 아목시실린, 세파렉신, 세파클러 등의 활성물질은 상기의 설명과 같이 수용성이며 전하를 나타내는 약물이지만 장관의 생체지질막에 위치한 펩타이드 수송체 (PepT1, PepT2) 에 의하여 특이적으로 약물이 흡수되는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 발명에서의 활성물질은 이러한 특이적 운송을 받지 못하고 극성이 높아 경구흡수가 불가능함으로 인하여 제형이 주사제로만 국한되어 있는 약물들이 적용 대상이 된다.
- 21> 상기의 유기 알카리화제는 무기 알카리화제와 달리 양이온을 가져 활성물질의 음이온과 이온결합을 할 수 있으며 부분적인 소수성을 가지고 있다. 이로 인하여 형성된 결합체의 표면은 전하를 띠는 이온이 차폐되어 상대적으로 소수성 결합체를 형성하게 된다. 이러한 유기 알카리화제로는 알기닌, 라이신, 히스티딘 등의 염기성 아미노산과 그 유도체가 그 대표적인 예

이며 이중에서 1종 이상이 선택될 수 있다. 그리고 아미노산의 알파 위치의 카르복실기에 알카놀을 탈수 결합함으로써 생성되는 아미노산 알킬 에스테르도 모두 1개 이상의 아민기를 가짐으로써 유기 알칼리화제로서 작용하게 된다. 이 때에 결합하게 되는 알킬기는 탄소수 6개 이하가 적합하며 더욱 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필기에서 1 종이 선택될 수 있다. 구체적으로 글라이신 알킬 에스테르, 알라닌 알킬 에스테르, 로이신 알킬 에스테르, 타이로신 알킬 에스테르, 페닐알라닌 알킬 에스테르, 트립토판 알킬 에스테르, 알기닌 알킬 에스테르, 라이신 알킬 에스테르, 히스티딘 알킬 에스테르 등에서 1 종 이상의 유기 알칼리화제가 선택될 수 있다. 또한 2개 이상의 아미노산이 연결된 펩타이드중에서 염기성 아미노산을 포함하여 수용액상에서 염기성을 나타내는 물질에서 1 종 이상의 유기 알칼리화제가 선택될 수 있다. 따라서 본 발명의 유기 알칼리화제는 아미노산, 아미노산 유도체 또는 펩타이드 중에서 수용액상에서 염기성을 나타낼 수 있는 물질로서 1종 이상을 의미한다.

22> 본 발명의 조성물 중 지방산을 가지는 표면활성제는 공통적으로 탄소수 6개에서 18개의 지방산을 가지고 HLB (친수소수평형상수) 값이 4 내지 18 인 것이 바람직하다. 상기의 표면활성제의 소수성 부분은 지방산 사슬로 구성되며 친수성 부분은 히드록시기 1개 이상을 가지는 폴리올 부분으로 구성된다. 이 폴리올 부분은 슈가, 사카린과 같은 당질에서 1종 이상이 선택되거나 글리세롤, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜과 같은 다가알코올에서 1종 이상이 선택되거나 소르비탄, 폴리소르비탄과 같은 소르비탄류에서 1 종 이상이 선택될 수 있다. 이러한 표면활성제는 친수성 부분이 전하를 가지고 있지 않기 때문에 상기의 소수성 활성물질 결합체 내부의 이온결합은 방해하지 않으면서 수용액상에서 소수성 결합체를 안정화시키게 된다. 이와 함께 전하를 가지지 않기 때문에 생체막에 대한 비가역적 변성을 나타내지 않고 생체지질막과 활성물질 결합체에 상호 작용하여 표면장력을 낮추고 활성물질의 지질막으로의 이행을 돕게 된

다. 본 발명의 표면활성제는 구체적으로 슈가 지방산 에스테르, 사카린 지방산 에스테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌글리콜 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리소르비탄 지방산 에스테르에서 1종 이상이 선택될 수 있다.

23> 종합적으로 본 발명의 조성물을 제조하기 위해서는 먼저 활성물질을 수용액에 용해시킨 후, 활성물질에 대하여 유기 알칼리화제를 전하 대 전하량으로서 10:1 내지 1:10, 바람직하게는 2:1 내지 1:2로 조성한다. 활성물질의 음이온이 1개이며 유기 알칼리화제의 양이온이 1개일 경우, 전하비는 물비와 동일하며 음이온이 1개이나 유기 알칼리화제의 양이온이 1개 이상일 경우, 전하비는 물비와 같거나 작아지게 된다. 이렇게 형성된 상대적인 소수성 결합체는 입자의 성질을 나타내며 이 입자는 10 nm ~ 100 μ m 의 크기를 가지게 된다. 단, 트립토판 알킬 에스테르와 같이 소수성이 상대적으로 높은 유기 알칼리화제를 사용할 경우는 입자 크기가 너무 커지고 장기간 방치시 결국은 응집이 발생할 수 있다. 따라서 활성물질에 따라서는 적절한 유기 알칼리화제의 선택이 필요하며 이 때 수용액상에 형성되는 결합체는 바람직하게 10 nm ~ 10 μ m 의 크기를 가지도록 한다. 이 후, 본 발명의 조성물을 완성하기 위하여 여기에 지방산을 가지는 표면활성제를 일정량 더욱 가하고 혼합한다. 표면활성제는 결합체를 함유하는 에멀전이나 마이셀을 형성하여 결합체를 안정화시킴과 동시에 지질막과 결합체에 상호작용하여 약물의 이송을 유도하게 된다. 이 때 표면활성제는 약물에 대하여 중량비로서 0.1 내지 20을 사용할 수 있으며 바람직하게는 0.5 내지 10을 사용할 수 있다. 또한 본 발명의 조성물은 본 업계에서 통상적으로 사용되고 있는 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 더욱 함유할 수 있다. 약학적으로 허용되는 부형제로서는 붕해제, 현탁화제, 점증제, 활택제, 감미제, 가소제, 방부제에서 1종 이상을 추가로 함유할 수 있다.

24> 본 발명의 조성물은 상기의 방식으로 제조되어 시럽과 같이 액상으로 투여될 수 있으며 필요시 동결건조를 통하여 투여사용시 현탁 또는 유탁하여 투여될 수도 있다. 또한 본 조성물의 구성요소인 활성성분과 유기 알카리화제, 지방산을 가지는 표면활성제는 물이 없는 상태에서 상기에 설명된 바와 같이 동일한 비율로 고체상으로 혼합될 수도 있다. 이러한 경우에는 분말과립제나 정제, 캡셀제와 같은 고체상의 제형을 설계할 수 있으며 체내의 장관액에 의하여 활성물질의 소수성 결합체가 형성됨과 동시에 표면활성제에 의한 생체막 이송이 일어나게 된다. 또한 활성물질 성분이 위산에 대하여 불안정하여 위에서 분해될 경우에는 건조시럽 및 분말과립, 정제, 캡셀제 중 하나의 형태로 장용피를 씌울 수 있으며 장용피제로는 히드록시프로필메칠셀룰로오스 초산구연산염, 히드록시프로필메칠셀룰로오스 프탈산염, 알긴산 나트륨, 장용피용 유드라짓 (메싸크릴산의 상품명) 등과 같이 통상적으로 사용되고 있는 장용피 고분자에서 선택된 1 종 이상이 사용될 수 있다.

25> 이하 실시예를 통하여 본 발명을 구체적으로 설명하나 이에 한정되는 것은 아니다.

26> 제조예 1 - 6

27> : 제조예 1을 위하여 활성물질 (약물)로서 세프트지덤 1 g과 유기 알카리화제로서 알기닌 273.6 mg을 물 100 ml에 가하여 육안상으로 투명해 질 때까지 교반하였다. 제조예 2 내지 6을 위하여는 활성물질로서 세프트지덤 나트륨염 1 g을 사용하고 유기 알카리화제를 달리 하여 글라이신 에틸 에스테르 염산염 215.88 mg, 로이신 에틸 에스테르 염산염 307.39 mg, 페닐알라닌 에틸 에스테르 염산염 360.79 mg, 트립토판 에칠 에스테르 염산염 422.05 mg, 알기닌 에칠 에스테르 염산염 216.13 mg에서 1종씩을 물 100 ml에 각각 가하여 육안상으로 투명해 질 때까지 교반하였다. 이들을 모두 -70℃로 동결하여 진공건조하고 제조예 1 내지 6를 위한 각각의 건조시료를 제조하였다.

28> 비교제조예 1 - 2

29> 비교제조예 1을 위하여 세프타지딤 120 mg을 5 ml의 정제수에 넣고 여기에 현탁화제로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스 0.2 g을 가하여 교반 현탁하여 세프타지딤 현탁액을 제조하였다. 그리고 비교제조예 2를 위하여 세프타지딤 나트륨염 120 mg을 5 ml의 정제수에 넣고 교반하여 용액을 제조하였다.

30> 실시예 1 내지 6 및 비교예 1

31> 실시예 1 내지 3을 위하여 제조예 1과 4, 6에서 제조된 건조 시료를 활성물질로서 120 mg 분량을 취하여 5 ml 정제수에 교반용해하였다. 그리고 실시예 4 내지 6을 위하여 제조예 1과 4, 6에서 제조된 건조 시료를 활성물질로서 120 mg 분량을 취하여 5 ml 정제수에 교반용해하고 여기에 지방산을 가지는 표면활성제로서 슈가 모노라우린산 에스테르 (HLB 16)를 0.5 g 씩을 각각 추가하고 교반용해하였다. 또 비교예 1을 위하여 비교제조예 2의 용액을 사용하였다. 그리고 제조된 모든 용액 샘플에 대하여 Particle Size Analyzer (Zeta PALS, Brookhaven Instrument Corp.)를 이용하여 입자크기 (nm) 와 Zeta Potential (mV) 을 분석하였다.

32> 그 결과, 표 1과 같이 표면활성제를 첨가하지 않은 실시예 1 내지 3은 모두 100 nm에서 1 μ m 사이의 유효직경을 가진 나노 입자의 양상을 나타내었으며 표면활성제를 첨가한 실시예 4 내지 6은 100 nm 이하로 감소된 입자크기를 나타내었다. 그리고 실시예 1 내지 6 모두 Zeta Potential은 다소의 차이는 있으나 중성치에 가까운 측정치를 나타내어 양이온과 음이온이 중화된 양상을 나타내었다. 반면 비교예 1은 중화는 이루어졌으나 투명한 용액상태임에도 불구하고 나노단위의 입자가 전혀 관찰되지 않았다. 결론적으로 앞서 본 발명의 특징을 기술한 바와 같이, 경구흡수가 불가능한 극성의 활성물질과 본 발명의 유기 알카리화제는 수용액상에서 중화된 소수성의 결합체를 형성함을 확인할 수 있었다.

33> 【표 1】

	유효직경 (nm)	Zeta Potential (mV)
실시예 1	597.2	1.48
실시예 2	937.6	-1.17
실시예 3	559.8	-0.03
실시예 4	16.4	0.24
실시예 5	19.6	-0.10
실시예 6	16.2	-0.13
비교예 1	not detected	-1.82

34> 실시예 7

35> 제조예 4의 건조시료 1.36 g에 대하여 표면활성제로서 슈가 모노팔미틴산 에스테르 (HLB 15)를 1.5 g 혼합하고 여기에 약학적으로 허용되는 부형제 중에서 통상의 붕해제로서 전분 글리콜산 나트륨을 전체중량에 대하여 중량비로서 5 %, 결합제로서 히드록시프로필 셀룰로오스 3 %를 가하고 균일하게 혼합하였다. 이것을 물로 연합 건조한 후, 20 mesh 표준망체로 정립하여 과립을 형성시키고 활택제로서 마그네슘 스테아레이트 1 %를 가하여 균일하게 혼합하였다. 상기과 같이 형성된 최종 과립을 타정기를 이용하여 활성성분을 300 mg 함유하도록 타정하여 정제를 제조하였다. 그리고 장용피 코팅용액을 위하여 정제수 g 당 히드록시프로필메틸셀룰로오스 초산구연산염 110 mg, 트리에틸구연산 20 mg, 탈크 30 mg을 함유하는 현탁액을 제조하였다. 이 장용피 용액을 정제 당 건조중량으로서 약 60 mg씩의 장용피막을 가지도록 스프레이 코팅기를 이용하여 코팅하고 건조하였다.

36> 실시예 8

37> 제조예 6의 건조시료를 1.22 g에 대하여 표면활성제로서 슈가 모노라우린산 에스테르 (HLB 16)를 1.5 g 혼합하고 여기에 약학적으로 허용되는 부형제 중에서 통상의 붕해제로서 크로스카멜로오스 나트륨을 전체중량에 대하여 3 %와 결합제로서 히드록시프로필 셀룰로오스 3 %를 가하고 균일하게 혼합하였다. 이것을 물로 연합 건조한 후, 20 mesh 표준망체로 정립하여 과립을 형성시키고 활택제로서 마그네슘 스테아레이트 1 %를 가하여 균일하게 혼합하였다. 상기와 같이 형성된 최종 과립을 캡셀 충전기를 이용하여 활성성분을 300 mg 함유하도록 캡셀에 충전하였다.

38> 실험예 1

39> 실험예 1을 위하여 비교제조예 2의 용액을 실험동물 (스프래그돌리 래트, 웅성 6-8 주령) 체중에 대하여 활성성분으로서 40 mg/kg에 해당하는 양을 취하여 좌측 경정맥으로 주사하고 우측 경정맥으로 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 분에 걸쳐 0.6 ml씩의 정맥혈을 취하여 고속액체크로마토그래피법으로 혈장을 분석하였다. 분석된 활성성분의 혈중 농도곡선을 작성하고 약동력학 소프트웨어 (WinNonlin 3.0)를 이용하여 AUC (Area Under Curve, $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$) 값을 계산하였다.

40> 그 결과, 138.90 ± 7.63 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)의 AUC 값을 나타내었으며 이를 생물학적이용률의 산출에 사용하였다.

41> 실험예 2 - 7

42> 실험예 2 내지 7 을 위하여 제조예 1 내지 6의 건조시료에서 실험동물 (스프래그돌리 래트, 웅성 6-8 주령) 체중에 대하여 활성성분으로서 40 mg/kg에 해당하는 양을 취하여 전체 투여부피가 0.5 ml이 되도록 정제수에 교반용해하여 약물용액으로 제조하였다. 그리고 수술을 통

하여 실험동물의 복부를 절개하고 위장의 기저부로부터 폴리에틸렌 관을 삽입하여 각각의 약물 용액 0.5 ml씩을 글리세롤 카프릴릭산 에스테르 0.2 ml과 함께 십이지장의 상부에 병용투여하였다. 이 후, 복부를 다시 봉합하고 경정맥으로부터 약물 투여 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 분에 걸쳐 0.6 ml씩의 정맥혈을 취하여 고속액체크로마토그래피법으로 혈장을 분석하였다. 분석된 활성성분의 혈중 농도곡선을 작성하고 약동력학 소프트웨어 (WinNonlin 3.0) 를 이용하여 AUC (Area Under Curve, $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) 값을 구한 후, 아래의 식 1을 통하여 생물학적 이용률 (Bioavailability)를 산출하였다.

43> [식 2]

44>

$$\text{생물학적 이용률 (\%)} = \frac{\text{위장관 투여시 AUC}}{\text{정맥 투여시 AUC}} \times 100$$

45> 그 결과, 도 2와 같이 실험예 2 내지 7 는 20 %에서 110 % 사이의 높은 생물학적 이용률을 나타내었다. 따라서 본 발명의 조성물은 극성이 높아 경구흡수가 3~4 %에도 미치지 못하는 활성물질에 대하여 약 5배 내지 25배까지 경구흡수율을 획기적으로 상승시키는 결과를 나타내었다.

46> 실험예 8 - 11

47> 제조예 4의 건조시료에서 실험동물 (스프래그돌리 래트, 웅성 6-8 주령) 체중에 대하여 활성성분으로서 40 mg/kg에 해당하는 양을 취하여 전체 투여부피가 0.5 ml이 되도록 정제수에 교반용해하여 동일한 약물용액 4개를 제조하였다. 여기에 실험예 8 내지 11 을 위하여 각각의 용액에 사카로오즈 디스테아린산 에스테르 (HLB 7), 슈가 모노-디스테아린산 에스테르 (HLB 11), 슈가 모노스테아린산 에스테르 (HLB 15), 슈가 모노라우린산 에스테르 (HLB 16)에서 1종

씩을 50 mg씩 각각 가하여 용해하였다. 그리고 수술을 통하여 실험동물의 복부를 절개하고 위장의 기저부로부터 폴리에틸렌 관을 삽입하여 각각의 약물용액 0.5 ml씩을 십이지장의 상부에 투여하였다. 이 후, 복부를 다시 봉합하고 경정맥으로부터 약물 투여 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 분에 걸쳐 0.6 ml씩의 정맥혈을 취하여 고속액체크로마토그래피법으로 혈장을 분석하였다. 분석된 활성성분의 혈중 농도곡선을 작성하고 약동력학 소프트웨어 (WinNonlin 3.0)을 이용하여 AUC (Area Under Curve, $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) 값을 구한 후, 식 1을 통하여 생물학적 이용률 (Bioavailability)를 산출하였다.

18> 그 결과, 도 3과 같이 실험예 8 내지 11은 10 %에서 40 % 사이의 높은 생물학적 이용률을 나타내어 본 발명의 조성물은 경구흡수가 3~4 %에도 미치지 못하는 활성물질에 대하여 약 3배 내지 12배까지 경구흡수율을 획기적으로 상승시키는 결과를 나타내었다.

19> 실험예 12 - 14

20> 실험예 12 내지 14 를 위하여 제조예 1, 5, 6의 건조시료에서 실험동물 (스프래그돌리 래트, 웅성 6-8 주령) 체중에 대하여 활성성분으로서 40 mg/kg에 해당하는 양을 취하여 전체 투여부피가 0.5 ml이 되도록 정제수에 교반용해하여 약물용액으로 제조하였다. 그리고 실험예 12와 14의 약물용액에는 슈가 모노라우린산 에스테르 (HLB 16) 50 mg씩을, 그리고 실험예 13의 약물용액에는 슈가 모노스테아린산 에스테르 (HLB 15) 50 mg씩을 각각 가하여 용해하였다. 그리고 수술을 통하여 실험동물의 복부를 절개하고 위장의 기저부로부터 폴리에틸렌 관을 삽입하여 각각의 약물용액 0.5 ml씩을 십이지장의 상부에 병용투여하였다. 이 후, 복부를 다시 봉합하고 경정맥으로부터 약물 투여 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 분에 걸쳐 0.6 ml씩의 정맥혈을 취하여 고속액체크로마토그래피법으로 혈장을 분석하였다. 분석된 활성성분의 혈중 농도곡

선을 작성하고 약동력학 소프트웨어 (WinNonlin 3.0)을 이용하여 AUC (Area Under Curve, $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) 값을 구한 후, 식 1을 통하여 생물학적 이용률 (Bioavailability)를 산출하였다.

51> 그 결과, 도 4와 같이 실험예 12 내지 14는 35 %에서 55 % 사이의 높은 생물학적 이용률을 나타내었다. 따라서 본 발명의 조성물은 극성이 높아 경구흡수가 3~4 %에도 미치지 못하는 활성물질에 대하여 약 11배 내지 18배까지 경구흡수율을 획기적으로 상승시키는 결과를 나타내었다.

52> 비교실험예 1 - 4

53> 비교실험예 1, 2를 위하여 비교제조예 1, 2의 약물용액 0.5 ml를 사용하였다. 비교실험예 3을 위하여 제조예 1의 건조시료에서 실험동물 (스프래그돌리 래트, 웅성 6-8 주령) 체중에 대하여 활성성분으로서 40 mg/kg에 해당하는 양을 취하여 전체 투여부피가 0.5 ml이 되도록 정제수에 교반용해하여 약물용액으로 제조하였다. 또 비교실험예 4를 위하여 비교제조예 2의 약물용액 0.5 ml를 사용하였다.

54> 그리고 비교실험예 1 내지 3을 위하여, 수술을 통하여 실험동물의 복부를 절개하고 위장의 기저부로부터 폴리에틸렌 관을 삽입하여 각각의 약물용액 0.5 ml씩을 십이지장의 상부에 투여하였다. 단, 비교실험예 4의 경우에는 글리세롤 카프릴릭산 에스테르 0.2 ml과 함께 약물용액 0.5 ml을 십이지장의 상부에 동일한 방식으로 투여하였다. 이 후, 복부를 다시 봉합하고 경정맥으로부터 약물 투여 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 분에 걸쳐 0.6 ml씩의 정맥혈을 취하여 고속액체크로마토그래피법으로 혈장을 분석하였다. 분석된 활성성분의 혈중 농도곡선을 작성하고 약동력학 소프트웨어 (WinNonlin 3.0)을 이용하여 AUC (Area Under Curve, $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) 값을 구한 후, 식 1을 통하여 생물학적 이용률 (Bioavailability)를 산출하였다.

55> 그 결과, 도 5와 같이 약물을 일반적인 방식으로 현탁하거나 용해하였을 경우, 비교실험예 1, 2와 같이 약 3 % 대 이내의 매우 낮은 생물학적 이용률을 나타내어 본 활성물질은 경구흡수가 거의 불가능한 물질임을 확인할 수 있었다. 그리고 본 발명에서 사용하는 유기 알칼리화제를 단독으로 사용하거나 또는 표면활성제를 단독으로 사용할 경우에도 비교실험예 3, 4와 같이 5 ~ 11 %의 낮은 생물학적 이용률을 나타내어 본 발명은, 발명의 필수 구성요건으로서 유기 알칼리화제와 지방산을 가지는 표면활성제가 함께 투여되어야만 획기적인 경구흡수의 증가가 나타남을 관찰할 수 있었다.

【발명의 효과】

56> 본 발명은 전하를 가지고 극성이 높아 생체지질막을 통과하지 못하는 극성 활성물질을 경구로 흡수시키는 신규의 약제학적 조성물을 제공하는 것이다. 이러한 활성물질은 높은 극성으로 인하여 위장관의 생체지질막 통과가 불가능함으로 경구제가 개발되어 있지 않고 주사제로만 개발이 국한되어 있다. 따라서 본 발명에서는 유기 알칼리화제를 이용하여 극성 활성물질의 전하를 차폐하여 극성을 감소시키고 여기에 지방산 구조를 가지는 표면활성제를 함께 조성함으로써 우수한 경구흡수율 증가를 확인하고 이를 통하여 기존에 주사제로만 가능하였던 극성 약물의 경구제 개발을 가능하게 하는 새로운 약제학적 조성물을 제공한다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

전하를 가지고 극성이 높아 경구흡수가 불가능한 극성 활성물질을 경구로 흡수시키기 위하여

(a) 이온화가 크고 수용성이 높아 생체지질막을 통과하지 못하고 생물학적이용률이 30% 미만인 극성 활성물질중에서 선택되는 1종 이상;

(b) 수용액상에서 염기성을 나타내고 (a) 활성물질과 이온 결합을 할 수 있는 유기 알칼리화제로서 아미노산, 아미노산 유도체 또는 펩타이드 중에서 선택되는 1종 이상;

(c) 탄소수 6개에서 18개의 지방산을 가지고 HLB (친수소수평형상수) 치가 4 내지 18 인 표면활성제에서 선택되는 1종 이상을 필수적으로 함유하며, (a) 활성물질과 (b) 유기 알칼리화제가 수용액상에서 소수성 결합체를 형성하는 경구용 약제학적 조성물.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, (a) 활성물질과 (b) 유기 알칼리화제를 전하비로서 10:1 내지 1:10의 비율로 함유하는 약제학적 조성물.

【청구항 3】

제 1항 또는 2항에 있어서, (a) 활성물질이 1개 이상의 음이온 전하부위를 가지고 Log P (분배계수) 가 1.5 이하인 약제학적 조성물.

【청구항 4】

제 3항에 있어서, (a) 활성물질이 세파로리딘, 세포티오푸르, 세픽심, 세페핌, 세포페라존, 세포탁심, 세프타지딴, 세프트리악손, 목사락탐, 겐타마이신, 아즈트레오남, 아미카신, 토

브라마이신, 뱅코마이신, 덤토마이신, 테이코플라닌, 폴리믹신-B, 바시트라신, 헤파린, 부갑상선호르몬, 성장호르몬, 인슐린 중에서 선택되는 1종 이상 임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

【청구항 5】

제 3항에 있어서, (c) 표면활성제가 슈가 지방산 에스테르, 사카린 지방산 에스테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌글리콜 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리소르비탄 지방산 에스테르 중에서 선택되는 1종 이상 임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

【청구항 6】

제 3항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 부형제로서 붕해제, 현탁화제, 점증제, 활택제, 감미제, 가소제, 방부제에서 1종 이상을 추가로 더욱 함유하는 약제학적 조성물.

【청구항 7】

제 1항에 있어서, 수용액상에서 형성되는 소수성 결합체의 크기가 10 nm ~ 100 μ m 임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

【청구항 8】

제 1항에 있어서, (a) 활성물질, (b) 유기 알카리화제, (c) 표면활성제가 물이 없는 상태에서 동일한 비율로 고체상으로 혼합되어 고체상 제형으로 설계되며, 장관액에 의하여 활성물질의 소수성 결합체가 형성되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

【청구항 9】

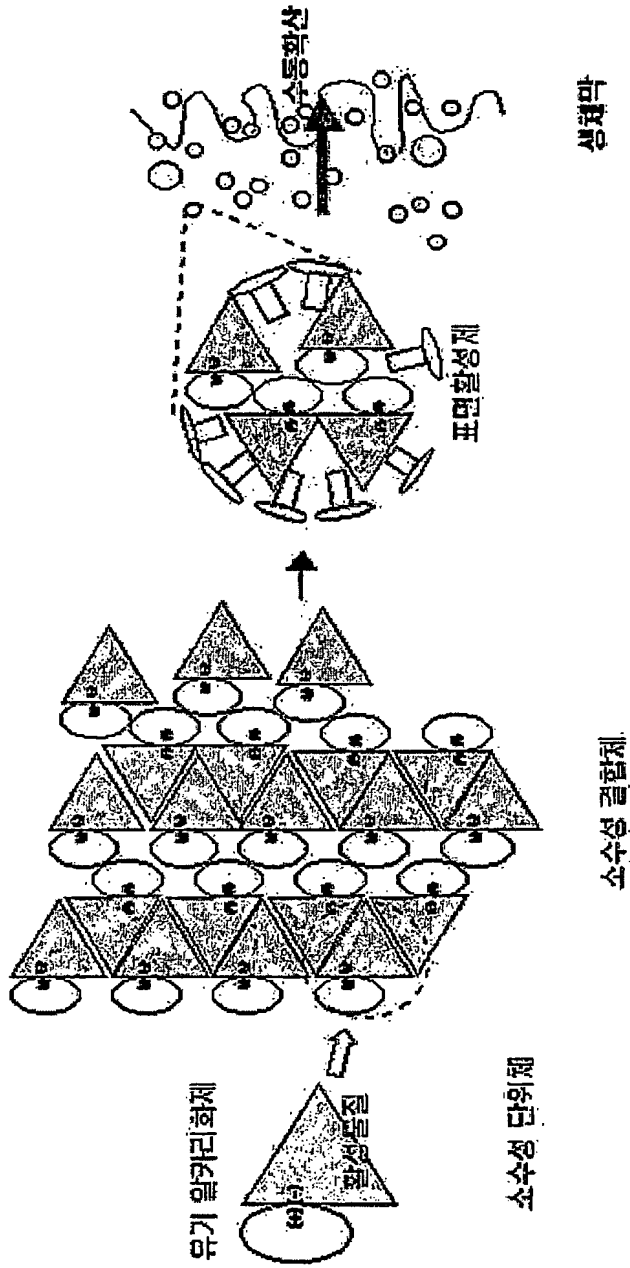
제 8항에 있어서, 활성물질이 위산에 불안정한 경우 추가로 장용피를 하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

【청구항 10】

제 4항 내지 9항중 어느 한항에 있어서, 약제학적 조성물의 제형이 시럽제, 건조시럽제, 분말과립제, 정제, 캡셀제 중에서 선택되는 것임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

【도면】

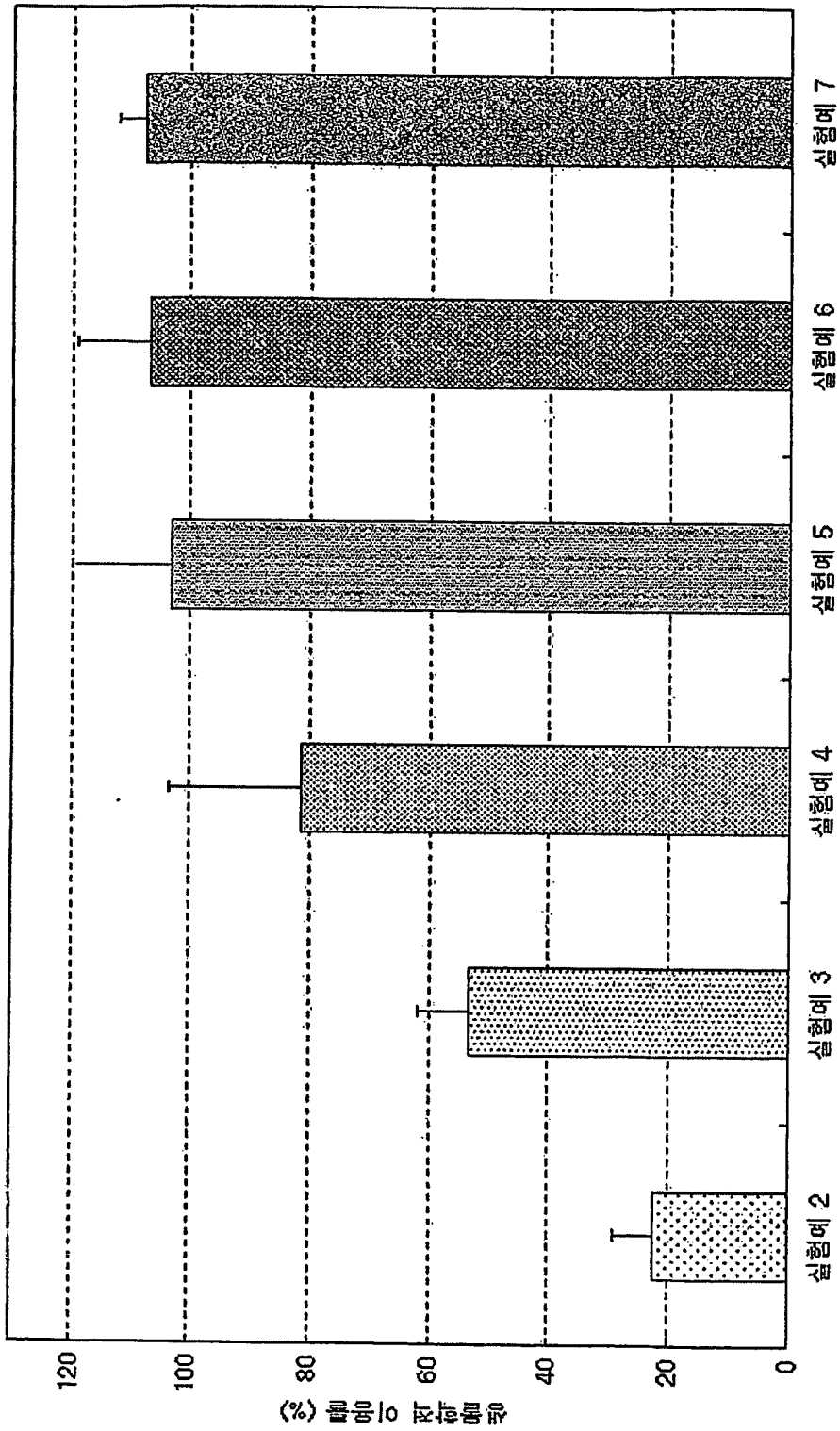
【도 1】



도 1. 소수성 단위체 및 결함체의 모식도

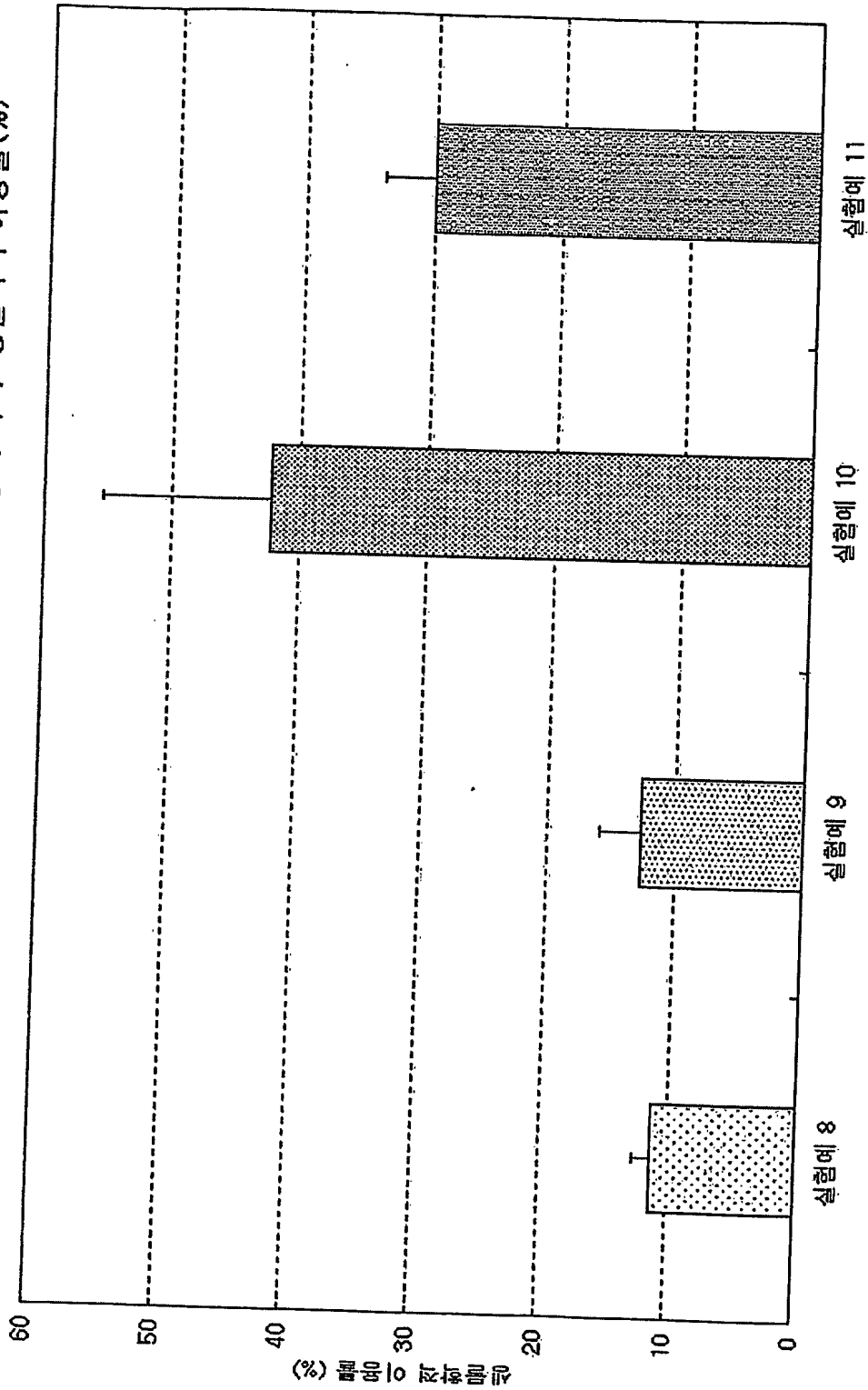
【도 2】

도 2. 실험예 2 내지 7에 의한 본발명 조성물의 심이지장 투여 후 생물학적 이용률 (%)



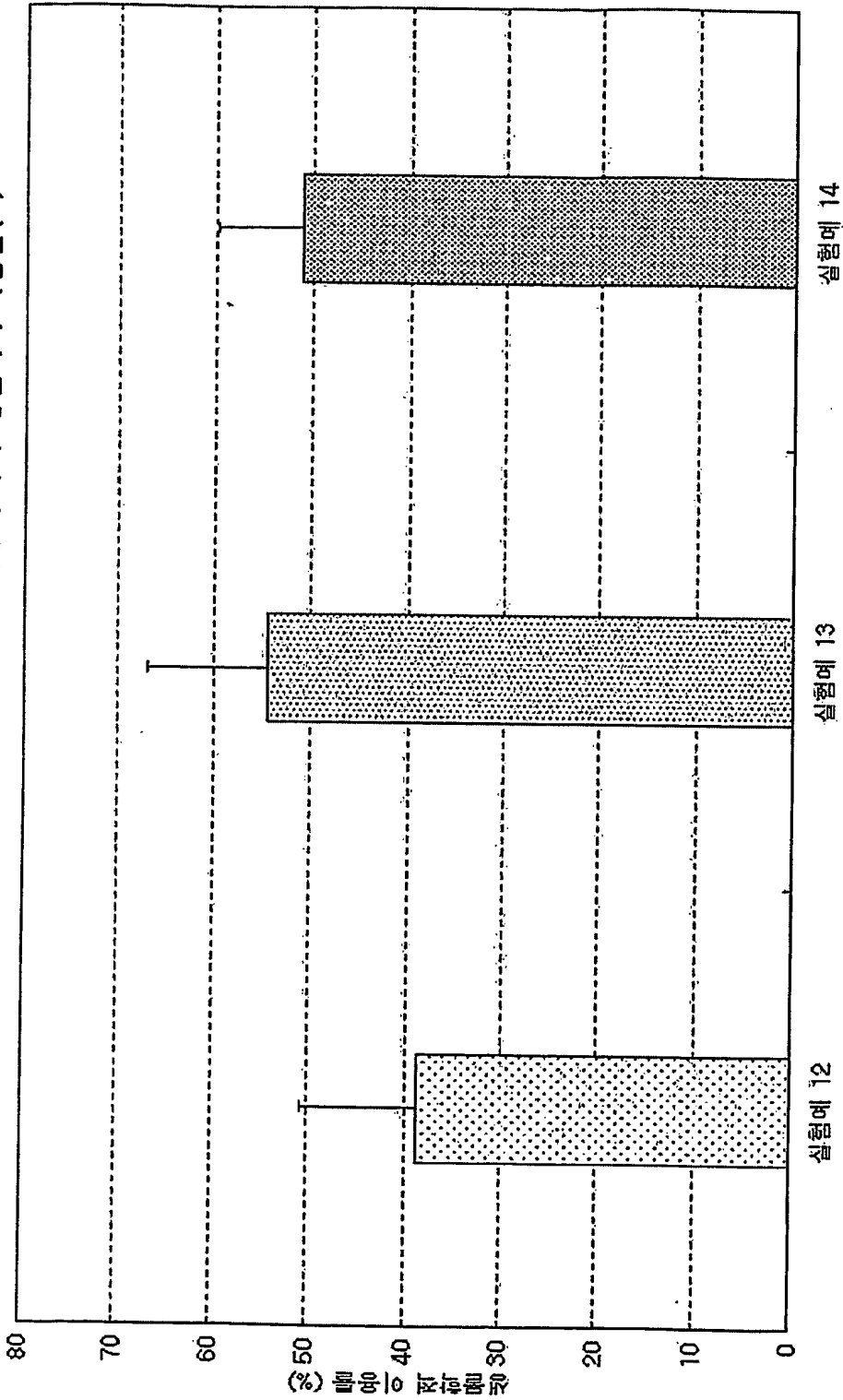
【도 3】

도 3. 실험에 8 내지 11에 의한 본발명 조성물의 십이지장 투여 후 생물학적 이용률(%)



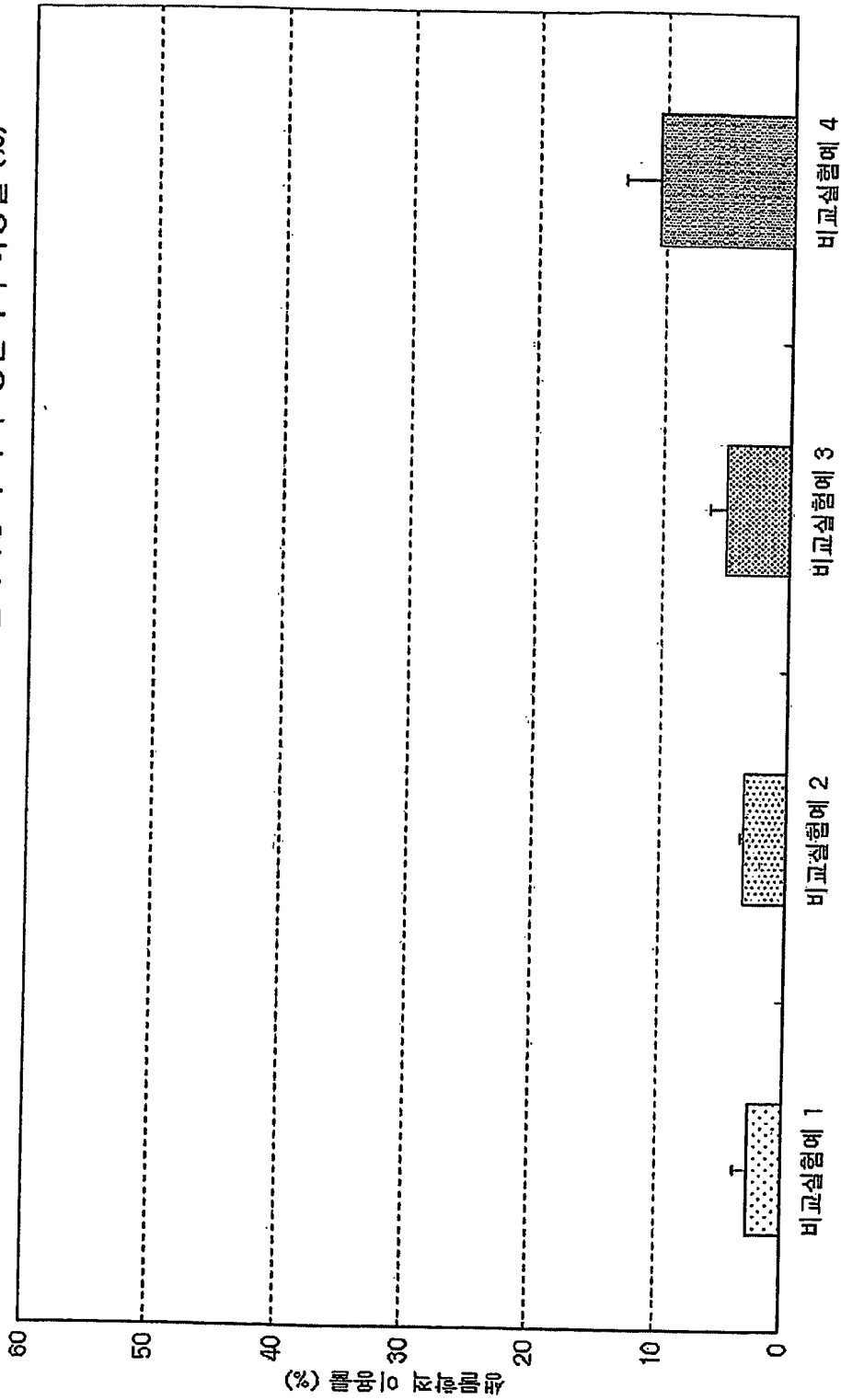
【도 4】

도 4. 실험에 12 내지 14에 의한 본발명 조성물의 심이지장 투여 후 생물학적 이용률(%)



【도 5】

도 5. 비교실험예 1 내지 4 에 의한 조성물의 십이지장 투여 후 생물학적 이용률 (%)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.